Über die Synthese von Chroman,6-carbonsäuren und die Beziehungen einiger ihrer basischen Ester zur Oberflächenanästhesie.

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Klaus Michel

aus Hachenburg im Westerwald

Frankfurt am Nain

1 9 5 4

- D 30 -

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Zusammenfassung.

Basische Ester der p-Alkoxybenzoesäuren zeigen lokalanästhetische Wirkung.Durch Herstellung und Untersuchung einer sich von diesem Typ durch Ringschluss ableitenden neuen Stoffreihe wurde versucht,weiteren Einblick in die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution,physikalisch-chemischen Eigenschaften und lokalanästhetischer Wirkung zu gewinnen.Die hergestellten Endprodukte unterscheiden sich in ihren Säurekomponenten von dem Ausgangstyp durch einen heterocyklischen Aufbau.In Abwandlung der p-Propoxybenzoesäure sind sie als Derivate von Chroman,6-carbonsäuren aufzufassen,die sowohl chemisch als auch arzneimittelsynthetisch von grossem Interesse sind. Da die benötigten Säuren am besten über die Chromane zu erreichen waren,wurden zunächst die Wege zur Synthese des Chromans und einiger im Heteroring alkylsubstituierter Chromane überprüft.Während sich die in der Literatur beschriebenen,scheinbar einfachen Chromansynthesen als unbefriedigend erwiesen,konnte dank des Entgegenkommens der Farbwerke Hoechst durch ringspaltende Hochdruckhydrierung vom Cumarin aus(De Benneville;Gg.Chatelus) der benötigte Phenolalkohol in ausreichenden Mengen gewonnen werden,dessen Bromid leicht zum Chroman cyklisiert werden kann.Die Chroman,6-carbonsäure ist dann durch Acetylierung und Hypobromitoxydation des anfallenden Ketons in Dioxan in sehr guter Ausbeute zugänglich.Bei der Herstellung von 2,2-Dimethylchroman(L.Claisen) und 2,2 -Diäthylchroman wurde der Palladiumkatalysator mit gutem Erfolg durch Raney-Nickel ersetzt,sodass grössere Mengen mühelos hydriert werden konnten.Der Ringschluss zum 2,2-Diäthylchroman erfolgte ebenso gut wie bei dem schon beschriebenen 2,2-Dimethylchroman.Die Einführung der Carboxylgruppe gelang genau so leicht wie beim nicht substituierten Chroman. Die drei Säuren wurden über die Säurechloride mit einer Reihe von Aminoalkoholen verestert.Von den Derivaten der Chroman,6-carbonsäure und der 2,2-Dimethylchroman,6-carbonsäure wurden die relative

Lipoidlöslichkeit,die Verseifungsgeschwindigkeit und die Oberflächenanästhesie bestimmt.
Von besonderem Interesse ist der Einfluss der Cyklisierung,die gegenüber dem Vergleichsester mit offener Äthergruppe(p-Propoxybenzoesäurediäthylaminoäthylester) ein deutliches Absinken der Oberflächenanästhesie an der Kaninchencornea auslöst,das erst durch Kettenverlängerung des Aminoalkohols ausgeglichen werden kann. Dagegen bewirkt die Dialkylgruppe am geschlossenen Ätherring eine beachtliche Steigerung der Haftfestigkeit.Die relative Lipoidlöslichkeit wird durch den Ringschluss deutlich verkleinert, während die Verseifungsgeschwindigkeit innerhalb der gleichen Grössenordnung($k = 10^{-3}$) nur wenig differiert.Wenn auch im allgemeinen die Ergebnisse der Lipoidlöslichkeit-bezogen auf die Wirkung-recht unbefriedigend sind,und auch die Bezugnahme der Stabilität der Aminoester auf die Haftfestigkeit nur beschränkte Aussagen gestattet,so vermag doch die gleichzeitige Betrachtung beider Eigenschaften eine grössere Annäherung zu bringen.So ergibt sich,dass z.B. eine Verbindung mit guter Lipoidlöslichkeit und geringerer Stabilität etwa die gleiche Haftfestigkeit zeigen kann wie eine andererVerbindung mit kleiner Lipoidlöslichkeit und höherer Stabilität.Die vorstehenden Untersuchungen weisen darauf hin,dass bei den gewählten Verbindungen nicht eine einzelne Eigenschaft als ausschlaggebend für die Wirkung angesehen werden kann,sondern dass von Fall zu Fall mehr die eine oder die andere Eigenschaft von grösserer Bedeutung für die Oberflächenanästhesie ist.
Wenn schon die Betrachtung zweier Eigenschaften, die als wesentlich für die Wirkungsauslösung erachtet wurden,eine gewisse ergänzende Übereinstimmumg zeigt,so steht zu erwarten,dass bei Auswertung weiterer Untersuchungen eine vertiefte Klärung des Wirkungsmechanismus möglich wird.

Lebenslauf.

Am 1.Mai 1925 wurde ich, Klaus Michel, als Sohn des Kaufmanns Rudolf Michel und seiner Ehefrau Lotte, geb. Diehl zu Hachenburg im Westerwald geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschulen in Hachenburg und Friedberg wurde ich dort Ostern 1935 in das Realgymnasium aufgenommen. Im Sommer 1935 übersiedelten meine Eltern nach Rüsselsheim/Main, und dort besuchte ich die Oberschule für Jungen. Im Juli 1942 wurde ich unter Erteilung des Reifevermerkes zur Luftwaffe einberufen und tat Dienst als Flugzeugführer. Nach der Entlassung im Juni 1945 war ich zwei Jahre als Apothekerpraktikant in der Apotheke meines Onkels Karl Michel in Göppingen / Wttbg.tätig. Am 5.Sept.1947 bestand ich in Stuttgart die Pharmazeutische Vorprüfung. Nach 1 1/2 jähriger Assistentenzeit begann ich mein Pharmaziestudium an der Johann Wolfgang Goethe-Universität am 7.April 1949 und legte dort am 26.3.1952 die Pharmazeutische Prüfung ab. Seit dem 1.Mai 1952 bin ich im Pharmazeutischen Institut dieser Universität mit der Anfertigung meiner Promotionsarbeit beschäftigt.

Meinen akademischen Lehrern,insbesondere Herrn Professor Dr.C.Rohmann, bin ich zu grossem Dank verpflichtet.

1. Referent: Prof.Dr.C.Rohmann
2. Referent: Prof.Dr.Th.Wieland

Tage der mündlichen Prüfung: 12. und 19.7.1954

54/15 X 1